

10/518386

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Katarzyna JURECZEK

PCT Branch

Appl. No. : Not Yet Assigned (U.S. National Phase of PCT/PL2002/000056)

I.A. Filed : July 24, 2002

For : SUSTAINED RELEASE TABLET CONTAINING INDAPAMIDE

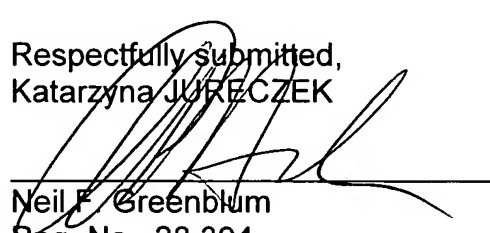
**CLAIM OF PRIORITY**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 and 365 based upon Polish Application No. P 354823, filed July 1, 2002. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Polish application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,  
Katarzyna JURECZEK

  
Neil F. Greenblum  
Reg. No. 28,394

December 29, 2004  
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.  
1950 Roland Clarke Place  
Reston, VA 20191  
(703) 716-1191

**Arnold Turk**  
**Reg. No. 33,094**

Rec'd PCT/PTO 29 DEC 2004

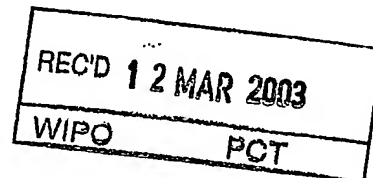


10/518386

PCT/PL2002/000056

No

## ZAŚWIADCZENIE



Pliva Kraków, Zakłady Farmaceutyczne S.A.

Kraków, Polska

złożyły w Urzędzie Patentowym Rzeczypospolitej Polskiej dnia 01 lipca 2002 r. podanie o udzielenie patentu na wynalazek pt., "Tabletka o przedłużonym działaniu zawierająca indapamid i sposób wytwarzania tabletki o przedłużonym działaniu zawierającej indapamid."

Dołączone do niniejszego zaświadczenia opis wynalazku, zastrzeżenia patentowe są wierną kopią dokumentów złożonych przy podaniu w dniu 01 lipca 2002 r.

Podanie złożono za numerem P-354823.

Warszawa, dnia 24 lutego 2003 r.

z upoważnienia Prezesa

mgr Jowita Mazur  
Specjalista

### PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

**Tabletka o przedłużonym działaniu zawierająca indapamid  
i sposób wytwarzania tabletki o przedłużonym działaniu  
zawierającej indapamid**

Przedmiotem wynalazku jest tabletka o przedłużonym działaniu zawierająca indapamid i sposób wytwarzania tabletki o przedłużonym działaniu zawierającej indapamid, znany lek o działaniu moczopędnym stosowany w leczeniu nadciśnienia pierwotnego.

Z opisu patentowego nr EP 519820 znana jest tabletka matrycowa indapamidu o przedłużonym działaniu oraz sposób wytwarzania tej tabletki. Przedłużone działanie jest kontrolowane w tabletkce matrycowej poprzez zastosowanie metylohydroksypropylocelulozy i poliwidonu, których udział procentowy zawarty jest odpowiednio od 30 do 50% i od 2 do 10% całkowitej masy tabletki. Procentowa zawartość związków celulozy i poliwidonu pozwala na kontrolowane uwalnianie indapamidu liniowo w okresie co najmniej ośmiu godzin, a także pozwala na opóźnione uwalnianie 50% całkowitej ilości indapamidu w czasie od 5 do 14 godzin. Dodatkowo procentowa zawartość związków celulozy i poliwidonu pozwala na przedłużone działanie indapamidu prowadzące do zawartości we krwi u człowieka między 20 a 80 ng/ml tego leku najpóźniej po 24 godzinach od podania tabletki drogą doustną.

Znany z patentu nr EP 519820 sposób wytwarzania tabletki matrycowej indapamidu polega na zastosowaniu jednocześnie techniki mokrej granulacji oraz bezpośredniego tabletkowania i składa się z szeregu następujących po sobie etapów. Najpierw miesza się indapamid, poliwidon i laktozę, a następnie tę mieszaninę nawilża się roztworem wodno-alkoholowym w celu otrzymania wilgotnej masy, którą później poddaje się granulacji, suszeniu i kalibracji, tak by otrzymać granulaty o fizycznej charakterystyce pozwalającej na dobre wypełnienie form szybkiej tabletkarki. Otrzymany w ten sposób granulaty mieszany jest z metylohydroksypropylocelulozą i substancjami poślizgowymi, takimi jak stearynian magnezu i krzemionka koloidalna. Ostatni etap wytwarzania polega na tabletkowaniu powstałej mieszaniny w tabletkarce obrotowej, tak by otrzymać tabletki o twardości od 60 do 75 N.

Tabletka o przedłużonym działaniu zawierająca indapamid według wynalazku, charakteryzuje się tym, że zawiera indapamid w ilości od 1,5 do 2,5% wagowych całkowitej masy tabletki, monohydrat laktozy w ilości od 30 do 80% wagowych całkowitej masy tabletki, kopowidon w ilości od 2 do 10% wagowych całkowitej masy tabletki, hypromellozę w ilości od 20 do 65% wagowych całkowitej masy tabletki oraz substancje poślizgowe w ilości od 0,1 do 5% całkowitej masy tabletki. Zastosowanie kopowidonu ma na celu związanie poszczególnych składników tabletki. Hypromelloza modyfikuje uwalnianie substancji aktywnej, jaką jest indapamid.

Jako substancje poślizgowe stosuje się stearynian magnezu lub bezwodną krzemionkę koloidalną.

Lepkość hypromellozy wynosi od 1.000 do 20.000 cP.

Sposób wytwarzania tabletki o przedłużonym działaniu zawierającej indapamid, według wynalazku charakteryzuje się tym, że miesza się

indapamid z monohydratem laktozy oraz kopowidonem. Następnie tę mieszaninę zwilża się wodą oczyszczoną i przeprowadza się jej granulację. Otrzymany granulat suszy się, chłodzi się, miesza się z hypromellozą oraz substancjami poślizgowymi i tabletkuje się znanymi sposobami tabletkowania.

Zaletą sposobu według wynalazku jest uproszczenie technologii wytwarzania tabletki o przedłużonym działaniu zawierającej indapamid. Dodatkowo wyeliminowanie alkoholu i zastąpienie go wodą oczyszczoną zwiększa bezpieczeństwo procesu produkcji oraz wpływa na zmniejszenie uciążliwości reakcji dla środowiska naturalnego.

Przykłady realizacji wynalazku są przedstawione poniżej.

#### Przykład I.

25 g indapamidu i 225 g monohydratu laktozy miesza się ręcznie, po czym tę mieszaninę wsypuje się do granulatoro-mieszalnika wraz z 487 g monohydratu laktozy i miesza się 1 minutę przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min..

Następnie dodaje się 487 g monohydratu laktozy oraz 60 g kopowidonu i całość miesza się 1 minutę przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min., a następnie 1 minutę przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min. a mieszadła bocznego 400 obr./min.

Do powstałej mieszaniny dozuje się 100 g wody oczyszczonej w ciągu 1 min. przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min. a mieszadła bocznego 400 obr./min. Potem przeprowadza się granulację w ciągu 4 minut przy prędkości mieszadła głównego 400 obr./min. a mieszadła bocznego 800 obr./min.

Mokry granulat przeciera się przez sito o średnicy oczek 2,5 mm i suszy w suszni fluidalnej w temperaturze 40°C do zawartości wilgoci poniżej 1 %. Wysuszony granulat przesiewa się przez sito o średnicy oczek 1,2 mm.

W kolejnym etapie prowadzi się mieszanie granulatu z pozostałymi składnikami w mieszalniku obrotowym przy prędkości 20 obr./min. Do mieszalnika obrotowego wsypuje się 642 g granulatu wraz z 350 g hypromellozy i miesza się 10 minut, po czym dodaje się 642 g granulatu i miesza się 10 minut. Następnie dodaje się 350 g hypromellozy wraz z 6 g krzemionki koloidalnej i miesza się 15 minut, po czym dodaje się 10 g stearynianu magnezu i miesza się 5 minut.

W końcu przeprowadza się proces tabletkowania gotowej mieszaniny.

#### Przykład II.

25,0 g indapamidu i 225,0 g monohydratu laktozy miesza się ręcznie, a następnie tę mieszaninę wsypuje się do granulatoro-mieszalnika wraz z 507 g monohydratu laktozy i miesza się 1 minutę przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min.

Następnie dodaje się 507 g monohydratu laktozy oraz 60 g kopowidonu i całość miesza się 1 minutę przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min. oraz 1 minutę przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min. a mieszadła bocznego 400 obr./min.

Do powstałej mieszaniny dozjuje się 100 g wody oczyszczonej w ciągu 1 min. przy prędkości mieszadła głównego 200 obr./min., a mieszadła bocznego 400 obr./min.

Potem prowadzi się granulację w ciągu 4 minut przy prędkości mieszadła głównego 400 obr./min. a mieszadła bocznego 800 obr./min.

Mokry granulat przeciera się przez sito o średnicy oczek 2,5 mm i suszy się w suszni fluidalnej w temperaturze 40°C do zawartości wilgoci poniżej 1 %. Wysuszony granulat przesiewa się przez sito o średnicy oczek 1,2 mm.

W kolejnym etapie prowadzi się mieszanie granulatu z pozostałymi składnikami w mieszalniku obrotowym przy prędkości 20 obr./min. Do mieszalnika obrotowego wsypuje się 662 g granulatu wraz z 330 g hypromellozy i miesza się 10 minut. Następnie dodaje się 662 g granulatu i miesza się 10 minut, po czym dodaje się 330 g hypromellozy wraz z 6 g krzemionki koloidalnej i miesza się 15 minut, po czym dodaje się 10 g stearynianu magnezu i miesza się 5 minut.

W końcu gotową mieszaninę tabletkuje się.

Wynalazek może znaleźć zastosowanie w przemysłowych procesach wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu zawierających indapamid.

Rzecznik Patentowy

*M. Krekora*  
mgr Magdalena Krekora

### Zastrzeżenia patentowe

1. Tabletka o przedłużonym działaniu zawierająca indapamid, znamienna tym, że zawiera indapamid w ilości od 1,5 do 2,5 % wagowych całkowitej masy tabletki, monohydrat laktozy w ilości od 30 do 80 % wagowych całkowitej masy tabletki, kopowidon w ilości od 2 do 10 % wagowych całkowitej masy tabletki, hypromellozę w ilości od 20 do 65 % wagowych całkowitej masy tabletki oraz substancje poślizgowe w ilości od 0,1 do 5 % wagowych całkowitej masy tabletki.
2. Tabletka według zastrz. 1, znamienna tym, że jako substancje poślizgowe zawiera stearynian magnezu lub bezwodną krzemionkę koloidalną.
3. Tabletka według zastrz. 1, znamienna tym, że lepkość hypromellozy wynosi od 1.000 do 20.000 cP.
4. Sposób wytwarzania tabletki o przedłużonym działaniu zawierającej indapamid, znamienny tym, że indapamid miesza się z monohydratem laktozy oraz kopowidonem, a następnie tę mieszaninę zwilża się wodą oczyszczoną i przeprowadza się jej granulację, po czym granulaty suszy się, chłodzi się, miesza się z hypromellozą oraz substancjami poślizgowymi i tabletkuje się.

Rzecznik Patentowy

*M. Krelcova*  
mgr Magdalena Krelcova



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**